



臨床研ニュース

(財)東京都医学研究機構
東京都臨床医学総合研究所
 THE TOKYO METROPOLITAN INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE(RINSHOKEN)



ISSN 0914-0735 第355号(平成18年6月号)平成18年6月15日発行 (財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 〒113-8613 東京都文京区本駒込3-18-22 Tel 03-3823-2105 内線 5131 FAX 03-3823-2965
 バックナンバーは第257号(平成10年4月号)から臨床研ホームページ(<http://www.rinshoken.or.jp/>)でご覧いただけます。



プロジェクト研究紹介

遺伝病の分子病態解明と治療法開発に向けて

がん、生活習慣病及び遺伝病克服のための
 先端的医療支援プロジェクト(1)

プロジェクトリーダー 桜庭 均

目次

プロジェクト研究紹介	1~3
就任の挨拶	4
ホットピックス	5~6
びゅうばいんと	7
18年度科学研究費補助金内定状況	8~9
お知らせ	10~11
臨床研セミナー	
実験動物学会安東・田嶋賞受賞	
図書館ニュース	
海外学会レポート	12

遺伝病の多くにおいては、これまで病因や病態の究明が充分になされず、「不治の病」とされて来ました。しかし、近年の生化学や分子遺伝学の進歩に伴って分子レベルでの病態解析がなされる様になり、根本的治療法の開発に向けて研究が進んでいます。私たちは、遺伝病のモデルとして、リソソーム酵素の欠損によって起こるリソソーム病を対象として、その分子病態の解明と酵素補充療法の開発のための研究を行っています。

御存知のように、細胞内小器官のひとつであるリソソームにおいては、生体高分子をその内部に取り込んで、これを分解する代謝調節が行われています。この代謝に関与するリソソーム酵素の活性が低下すると、本来、その酵素が分解する筈の基質が過剰に蓄積して病気を起こします。この様にして発症する一連の疾患群がリソソーム病と呼ばれており、ヒトでは約40種類の疾患が知られています。リソソーム病の病態には不明な点が多く、根本的治療法も確立されていませんでした。そのため、リソソーム病と診断されても、残念ながら対症療法しかなく、次の対処法として遺伝相談や出生前(胎児)診断による疾患の発生予防が行われるに過ぎませんでした。しかし、最近、組み換え酵素を用いた酵素補充療法が導入され、リソソーム病に対する治療が可能になったことから、この種の疾患が一躍注目されることになりました。それと同時に、リソソーム病を早期に発見して早期に治療を開始するために必要なスクリーニング法の開発が強く望まれるようになっていきます。

私たちは、このような現状を鑑み、多くの種類のリソソーム病に関する研究を行っていますが、その中でも力を入れている対象のひとつがファブリー病という病気です。この病気は、リソソーム酵素のひとつであるガラクトシダーゼの活性が低下し、その生体内基質であるグロ

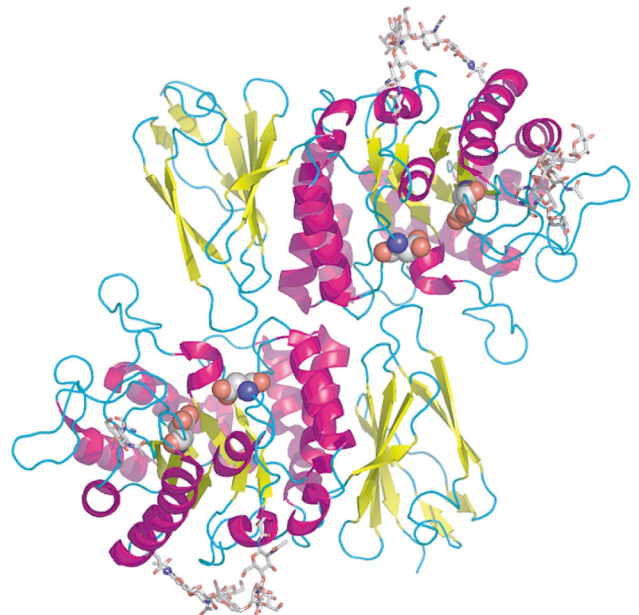


図. ヒト β -ガラクトシダーゼの立体構造

全体の構造をリボンモデルで、活性に関与するアミノ酸残基(D170およびD231)と糖鎖結合部位および糖鎖とを、それぞれスペースフィリングモデルとスティックモデルとで示した。

ボトリアオシルセラミド (GL-3) という糖脂質が体内に蓄積します。その結果、典型的な臨床経過をとる古典型ファブリー病の患者さんは、少年期から手足の痛み、低汗症、被角血管腫、角膜混濁などの症状が出現し、中年期以降には腎不全、心不全や脳血管障害などの重い障害を来します。また、これらの古典型ファブリー病とは異なり、中年期以降に、心臓の障害がほとんど唯一の症状として現われる心臓型ファブリー病も存在します。この種のファブリー病は、診断が難しく、その多くは見逃されるか、心筋症と誤診されていると考えられます。私たちは、10年程前に、左心室肥大で心臓外来を受診した日本人患者さんの約3%が心臓型ファブリー病であることを見出し、その重要性を報告しました。今年度、私たちはイタリアや米国のファブリー病研究グループと共同研究を行い、イタリア人の新生児約4万人にスクリーニングを行いました。その結果、3,100人に1人の割合で β -ガラクトシダーゼ欠損者が見つかり、そのかなりの部分が心臓型ファブリー病になり得ることがわかり、本疾患の臨床的重要性はますます強く認識されるようになりました。

これまで、私たちはファブリー病の病態を解明するため、遺伝子解析を行い、沢山の遺伝子変異を同定しました。しかし、遺伝子の面からだけ調べても、その病態はわかりません。そこで、私たちは、数年前にヒト β -ガラクトシダーゼの立体構造を明らかにしました。その後、米国の研究グループも、この酵素の立体構造を決定し、プロテイン・データバンクに登録しました。ヒト β -ガラクトシダーゼは、分子量が約46kDaの糖蛋白質サブユニットから成るホモ二量体として存在します (図)。このサブユニットは、構造上、ふたつの領域 (ドメイン) によって構成されます。N末端のドメインは、8個の β -シートが環状に配列し、その外側を8個の α -ヘリックスが取り囲む、いわゆる (β / α)₈ パレル構造をとり、その内部に活性部位を持ちます。そして、D231とD170とが活性発現に関与すると考えられます。このN末端ドメインには、3箇所に糖鎖結合部位が存在します。一方、C末端のドメインは、 β -シートが逆平行に並ぶ構造を持っています。

私たちは、ヒトの野生型 β -ガラクトシダーゼの構造を基に、ファブリー病の病因遺伝子によって作られる変異 β -ガラクトシダーゼの構造モデルを構築しました。そして、これらの変異 β -ガラクトシダーゼの構造を野生型のそれに重ね合わせて比較しました。その結果、本来の位置から閾値を超えて位置が離れてしまう原子を、「変異によって影響を受けた原子」と考え、161種類のアミノ酸置換変異による立体構造の変化について解析を行いました。この構造解析の結果、古典型ファブリー病では、活性部位またはそれ以外の部位に大きな構造変化が起こることが示されました。一方、心臓型ファブリー病では、活性部位から離れた部位に比較的小さな構造変化が起こることがわかりました。これらの違いが、臨床表現型の違いに結びついている可能性があります。

前述の様に、ファブリー病に対する酵素補充療法が開発され、日本では2年前から患者さんに使用できるようになりました。これは、ヒト β -ガラクトシダーゼcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞などの哺乳類由来の培養細胞に導入して生産した組み換え酵素を、2週間に1回の割合で点滴静注し、細胞膜のマンノース6リン酸受容体を介して細胞内に入れてやるものです。これまで根本的治療を受けられなかったファブリー病の患者さんたちにとっては大きな福音ですが、まだまだ多くの問題があります。現行の酵素治療薬は、哺乳類由来の培養細胞で生産されるため、著しく高価 (患者さん1人あたり年間2,500万円の費用が必要です) であり、細胞培養にはウシ胎児血清が必要であるため、ウシ胎児血清から寄生生物が混入する危険性を否定出来ません。私たちは、特定の糖鎖合成酵素の遺伝子を破壊した酵母株でヒト β -ガラクトシダーゼを生産しました。この酵素は、ヒト型の糖鎖を持ち、現行の治療薬よりも多くのマンノース6リン酸を含みます。この酵素をファブリー病のモデルマウスに投与した所、臓器中の酵素活性が増加し、臓器内に蓄積していたGL-3が分解されたことが示されました。今後さらに改善することで、経済的で、細胞内取り込みに優れたファブリー病治療薬が開発できればと思います。

これらの一連の研究は、多くの共同研究グループと一緒に行われたものです。さらに共同研究を進展させて、遺伝病の患者さんや御家族に喜んでもらえる治療法を確立出来るように努力したいと思います。

筆者紹介

研修医の時に、初めてリソソーム病の患者さんを受け持って以来、なんとか診断は出来たものの、有効な治療法がなく、患者さんやそのご家族に申し訳なく、途方に暮れたことを思い出します。最近の数年間で、リソソーム病に対する酵素補充療法が次々に開発されつつあり、本当に嬉しいことです。しかし、本文に記したように、まだまだ改善すべきものであり、より良い治療法を提供出来るよう努力したいと思います。

就 任 の 挨 拶



先端研究センター 村田 茂穂

就任挨拶といっても、実は臨床研にはおよそ10年前からさまざまな身分で常時出入りさせてもらっているので、おそらく「顔は古くからみかけるけれど一体誰なんだろう」といぶかしがる向きもあったやもしれません。いまや田中研の最古参（秘書の市原さんを除く）となってしまいました。昨年12月から正式な職員となりました。この機会にあらためてお見知りおきのほど宜しくお願ひしたいと存じます。

私の研究歴の全ては田中研における研究歴とほぼ同一で、俗に言う「箱入り娘（息子）」状態です。世間一般にはこのような状況は余り宜しくないように言われており、私自身も「まだ同じところにいるのか」などとよくいわれたりもしますが、あまりの研究環境のよさに離れがたく、今日に至った次第です。そもそもどうして田中研にくるようになったかと申しますと、東大の大学院で所属していたラボ（免疫をやっていました）のセミナーに、当時徳島から臨床研に赴任されて間もない田中先生をお招きして講演していただいた折り、内容の理解はともかくその情熱あふれる語り口にすっかり魅了され、分野もまさしく免疫（当時は免疫プロテアソームの発見ですっかり有名になられていた田中先生は、一時的に免疫学者と化しておりました）で、外研として臨床研の田中研に出入りさせてもらうこととなりました。しかし、すでに田中先生の頭を中心から免疫は遠ざけられつつあったことに気付くのにあまり時間はかかりませんでした。その後は田中先生なりに、融通無碍にユビキチン・プロテアソームシステムに関わることについて様々な研究を行って来ました。

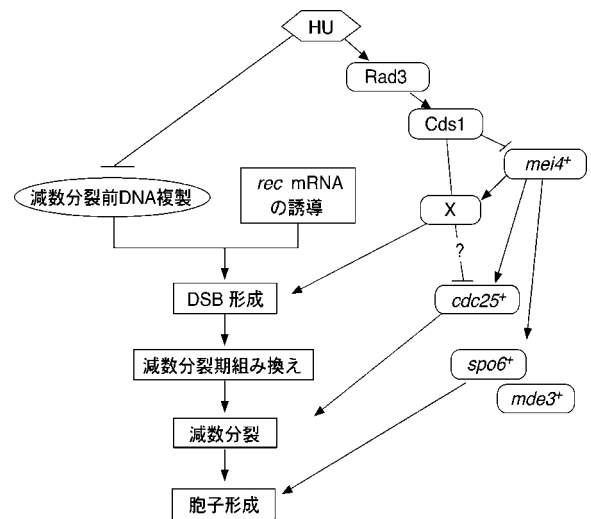
最後に、最近行っている研究について簡単に紹介致します。プロテアソームは、ご存じの通りユビキチン化されたタンパク質を分解する酵素ですが、総サブユニット数およそ70にもなる巨大で複雑な複合体です。このような複雑な構造がどのようにして正確に分子集合するのか従来殆ど謎のまま取り残されておりました。つい最近プロテアソームの分解を担うコアである20Sプロテアソームの分子集合を支援する新しいシャペロン複合体PAC1-PAC2を発見し、機能解析に成功しました（詳細は臨床研ニュース本年1月号平野の項参照）。以前より、腫瘍組織においてプロテアソームが高発現していることが知られていますが、このことは増殖、代謝の盛んな細胞ほどプロテアソームによるタンパク質分解の依存度が高いことを反映していると考えられます。それ故、プロテアソーム活性阻害剤が腫瘍細胞に有効で、実際にプロテアソーム阻害剤がアメリカで抗ガン剤として使用され始めています。しかし、プロテアソームは非分裂細胞においても必須の働きをする酵素であり、活性阻害剤を人体に使用する際に正常細胞へのダメージは避けられません。もしプロテアソームを新規に合成する経路を遮断できれば、プロテアソームが非常に長い半減期（数週間～1か月）を有する酵素である点を利して、非分裂細胞には全くダメージを与えず、腫瘍組織（増殖組織）のみを特異的な標的とすることが出来るかもしれません。今後もプロテアソームの分子集合機構や発現制御機構を解析して、従来のプロテアソーム阻害剤よりも特異性の高い抗癌治療を行う糸口が見つけれればと思ひ、日々励んでおります。

ホットピックス

減数分裂期の組み換えの開始とDNA複製の共役：チェックポイント キナーゼRad3-Cds1による制御

ゲノム動態プロジェクト 荻野 桂子

有性生殖（減数分裂）の過程では、一回のDNA複製の後、二回の連続した分裂が起こり、4個の一倍体配偶子が形成される。また、一回目の分裂に先立って、相同染色体間で高頻度の組換えがおこるのが特徴である。出芽酵母においてこの組換えは減数分裂前DNA複製と強く関係していることが報告されていたが、その機構は明らかではなかった。我々は、分裂酵母を用いてDNA複製の進行を監視するチェックポイント系路がこの係に参与していることを明らかにした。分裂酵母Rad3タンパク質は、体細胞増殖と減数分裂の両方においてDNA複製と細胞分裂の共役に必須な役割を果たしていることが知られている。我々は、Rad3系路が減数分裂前DNA複製と組み換えの共役においても同様に参与しているかどうかを解析した。ヒドロキシ尿素(HU)により減数分裂前DNA合成を完全に抑制すると、野生株では、その後の組み換えの開始と考えられているDNA二重鎖切断(DSB)の形成を含む減数分裂の完全な停止が起こる。しかし、*rad3*遺伝子欠損酵母株ではHU存在下でもDSB形成が観察された。一方、この変異株ではDSBの修復については起こらない、もしくは著しい遅れがみられた。このことは、組み換えの修復のステップは、Rad3経路によっては阻害されていないことを示唆している。Rad3チェックポイントキナーゼの下流の役割を調べた結果、Cds1キナーゼがDSB形成の抑制に必要であるが、Chk1やMek1は必要でないことが分かった。減数分裂期組み換えに必須であるいくつかの*rec*遺伝子の転写誘導は、野生株も*cds1*遺伝子欠損株でもHU存在下で正常な誘導のタイミングとレベルが観察された。一方、減数分裂期特異的な転写因子である*mei4⁺*や、*mei4⁺*の標的遺伝子である*cdc25⁺*、*mde3⁺*、*spo6⁺*（後者二つは孢子形成に必要）の転写誘導はHU処理をした野生株において著しく抑制されていたが、*cds1*欠損株ではHU存在下でもほぼ正常なレベルで発現していた。これらの結果から、Rad3-Cds1チェックポイント系路は減数分裂期組み換えの開始や減数分裂とDNA複製の係を制御するとともに、*mei4⁺*依存性の転写をも制御している可能性が示唆された。最近、*mei4⁺*やその標的遺伝子の一つである*mde2⁺*がDSB形成に必要であるとの報告があり、Cdc25フォスファターゼは減数分裂の活性化に必要であることから、我々は、Rad3-Cds1系による複製-組換えチェックポイントがこれらの因子の転写をターゲットにしているという新しい可能性を提案した（モデル図参照）。Rad3-Cds1チェックポイント系路は高等動物においてもATR-Chk1系路として保存されており、体細胞DNA複製チェックポイントにおいて中心的な役割を果たしていることが示されている。本研究の成果は、Rad3-Cds1系路の新規なeffector系路の存在を示唆するものであり、きわめて興味深い。今後は、Rad3-Cds1系路が何を標的として*mei4⁺*依存性の転写を抑制しているかを明らかにすることが課題である。



Rad3-Cds1による減数分裂期チェックポイント制御のモデル図

参考文献

Keiko Ogino, and Hisao Masai. (2006) J.Biol.Chem., 281, 1338-1344.

ホットトピックス

分泌性ホスホリパーゼA₂の生体機能の解析 - 神経細胞における発現と機能 -

細胞膜情報伝達プロジェクト(1) 益田 聖子

ホスホリパーゼA₂ (PLA₂) はグリセリン脂質の2位を加水分解し、遊離脂肪酸とリゾリン脂質を生成する酵素です。哺乳動物には約20種のPLA₂分子種が存在することが明らかになっており、これらはさらに構造および性質の違いから、細胞内で機能する細胞質PLA₂ (cPLA₂) 群とCa²⁺非依存的PLA₂ (iPLA₂) 群、および分泌性PLA₂ (sPLA₂) 群に分けられます。我々はこのうち、最大のファミリーを形成するsPLA₂群に注目して研究を進めています。このsPLA₂群は「細胞外に分泌される」点が他のPLA₂群とは異なり、酵素機能とその標的基質を考える上で独自性を生んでいます。

我々は各sPLA₂分子種の機能に迫るためのアプローチとして、ヒト病理組織における発現様式を免疫組織化学染色により包括的に解析し、各分子種が異なる発現分布を示すことを明らかにしました(表1)^{1,2}。このことは、それぞれの酵素が組織あるいは細胞に固有の独自の機能を持つことを示唆しています。その中のひとつとして、我々はsPLA₂-Xが多くの末梢組織の神経線維に共通して発現している点に着目しました³。この酵素は、プロテアーゼによる限定分解を受けて活性が調節されるという特徴を有しています。NGF刺激による培養神経細胞の突起伸長に伴ってsPLA₂-Xの発現は有意に上昇し、分泌タンパクの集積する場であるゴルジ体に加えて、神経突起の先端部に強く局在していました。sPLA₂-Xの限定分解によるプロセッシング(活性化)は、本酵素が細胞外に分泌される直前もしくは分泌後に起こります。sPLA₂-Xを培養神経細胞に過剰発現させると酵素活性依存的に神経突起伸長の亢進が観察され、逆に特異的siRNAにより各酵素の内在的発現をノックダウンした場合には、NGF依存的な神経突起伸長が部分的に抑制されました。sPLA₂のリン脂質分解産物でのひとつであるリゾホスファチジルコリン(LPC)には神経突起伸長亢進作用があります。実際に神経細胞の膜リン脂質組成の網羅的質量分析の結果、sPLA₂-Xの神経突起伸長作用はホスファチジルコリンの分解に伴うLPCの産生と強く相関していました。これまでsPLA₂群の機能解析は、プロスタグランジンやロイコトリエンなどに代表されるアラキドン酸代謝物の産生反応に重点が置かれていましたが、本研究成果は、特定のsPLA₂分子種がリゾリン脂質の産生を介して機能を発揮することを示した最初の例といえます。またごく最近、独特の翻訳後修飾を受けるsPLA₂-IIIが⁴⁾ sPLA₂-Xよりも強く神経系に発現していることを見だし、その機能にも注目して解析を進めています。

我々は現在、各種sPLA₂分子種に対する遺伝子改変マウスを作成、保有しており、上記の知見を踏まえつつ、生体内での各酵素の役割を明らかにしようとしています。興味深いことに、各遺伝子改変マウスは異なった表現型を呈することが明らかとなりつつあり、このことは各酵素が異なるリン脂質分子を標的として生体機能を発揮するという作業仮説を支持するものです。特に、上述の培養細胞レベルでの解析と合致してsPLA₂-Xの遺伝子改変マウスでは神経系の表現型が観察されており、現在その発症メカニズムの解明に力を注いでいます。

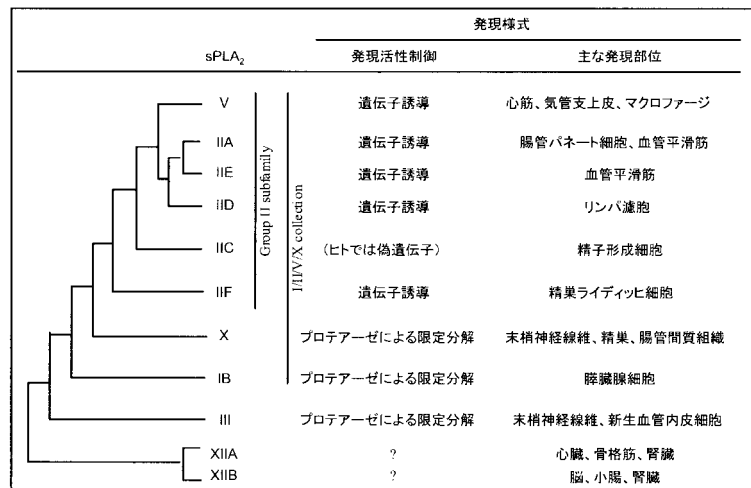


表1: sPLA₂の分子系統樹と発現様式。各sPLA₂の発現と活性調節、組織内発現分布を示す。sPLA₂の調節機構に着目した場合、刺激による遺伝子誘導を受ける群(Group subfamily)と構成的に発現して翻訳後修飾により機能が制御される群(sPLA₂-X, -B, -)に大別される。

- 1) Masuda, S., Murakami, M., et al. (2005) Biochem. J. 387, 27-38
- 2) Masuda, S., Murakami, M., et al. (2005) FEBS J. 272, 655-672
- 3) Masuda, S., Murakami, M., et al. (2005) J. Biol. Chem. 280, 23203-23214
- 4) Murakami, M., Masuda, S., et al. (2005) J. Biol. Chem. 280, 24987-24998

私利私欲

細胞膜情報伝達プロジェクト2 星野 真人

縁あって、一年程前から、血小板を材料として仕事をしています。言うまでもなく、血小板は止血に中心的な役割を果たすので、適切でない時に適切でない場所で活性化されると、血栓形成から心筋梗塞などの深刻な事態を引き起こすことになります。私事ながら、高脂血症という言葉に心当たりが無いでもない身なので、そこら辺の事情には無関心では居られなかったりするわけです。

急性心筋梗塞の発症には、冠動脈における粥腫内膜の破綻と血栓形成、そして崩壊した血栓による末梢血栓が関与しています。冠動脈の不安定粥腫の破綻崩壊により内膜下の組織が血流に露呈すると、まず血小板が傷害血管壁に付着する粘着が生じます。血小板に対する刺激がさらに持続すると、血小板膜タンパク質 GPIIb/IIIa とフィブリノーゲンや von Willebrand 因子 (vWF) との結合が起きて、血小板同士の結合である凝集が誘発されます。この刺激による血小板活性化は、同時に血小板細胞内小器官である濃染顆粒から ADP やセロトニンを放出します。また、細胞膜では、リン脂質からアラキドン酸が遊離し、プロスタグランジン G₂、プロスタグランジン H₂ を経て トロンボキサン A₂ に代謝され、分泌されることになります。放出反応はさらに、血小板顆粒内に貯蔵された vWF、プラスミノゲンアクチベーターインヒビターおよびフィブリノーゲンも放出します。これら放出物質および産成分泌物質は、いずれも血小板活性化物質であり、血小板膜の GPIIb/IIIa 受容体を活性化し、フィブリノーゲンとの結合を促進して血小板凝集をさらに増強します。また、血小板凝集は凝固反応の場でもあり、トロンビン生成が起きることになります。このようにして、事態は最悪の局面を迎えることになるわけです。

さて、LDL コレステロールには血小板凝集促進作用が報告されていて、血小板中のコレステロール量とトロンビンによる血小板凝集の大きさが正の相関関係にあるという報告もありますが、なぜコレステロールが多くなると凝集能が高くなるのかは、よく分かっていません。われわれのプロジェクトの課題の一つは、生物学的現象における脂質ラフトの機能の解析であり、コレステロールは脂質ラフトの必須の成分であることから、脂質ラフトと血小板の凝集能（さらには心筋梗塞）との関係には、大いに興味がひかれるところです。

そんなこんなで、まあ私利私欲とまでは言いませんが、「身につまされた仕事は、意外と大きな成果を産む」という言葉を、二重の期待を込めて、噛みしめている今日此頃なのであります。

平成18年度 科学研究費補助金内定状況

(文部科学省取扱分)

(単位:千円)

研究種目	氏名	研究課題	直接経費
特別推進研究	田中 啓二	プロテアソームの分子集合と多様性の解析	106,400 * 31,920
特定領域研究	反町 洋之	カルパインによる筋細胞監視システムとその破綻による筋ジストロフィー	2,900
	水島 昇	オートファジーによる細胞内タンパク質の品質管理	6,300
	村田 茂穂	プロテアソームの分子集合に関与する因子の同定と解析	2,900
	吉田 雪子	糖鎖認識ユビキチンリガーゼ群の品質管理における役割の解明	2,700
	正井 久雄	マウスES細胞の細胞周期因子制御と未分化性維持機構の解析	2,600
	笠原 浩二	ラフトの形成およびシグナリングにおける複合糖質の役割	2,200
	原田 慶恵	Holliday構造DNAの分岐点移動反応の顕微鏡による直接観察	2,700
	正井 久雄	染色体サイクルの制御ネットワーク	9,500
	正井 久雄	Cdc7キナーゼによる染色体機能制御機構の解明	30,400
	小原 道法	C型肝炎ウイルスによる遺伝子変異蓄積及び細胞不死化機序の解析	5,600
	水島 昇	神経変性疾患の病態形成におけるオートファジーの役割	3,900
	原田 慶恵	1細胞内生体分子の定量法の開発	1,400
	水島 昇	オートファゴソームの数と大きさの制御機構	3,600
	宮武昌一郎	新規哺乳動物細胞複製起点oriL-13の選択にかかわる染色体制御機構	2,200
萌芽研究	米川 博通	トランスジェニックマウスにおける導入遺伝子コピー数の測定法の開発と応用	1,100
	水島 昇	オートファジーの定量的評価方法の開発	1,500
	芝崎 太	低酸素反応因子HIF2 の新規制御因子Int6の特異的RNAiによる人工血管新生	1,300
	原 孝彦	損傷臓器の治癒再生を促進する分泌性タンパク質の解析	1,300
	正井 久雄	新規DNA結合モチーフ“TT pocket”を有する機能タンパク質の探索	2,100
若手研究B	原 太一	哺乳類オートファジー制御シグナルの解明	1,400
	秦 勝志	カルパインが関与する胃粘膜防御機構と食・薬剤ストレスとの関連についての解析	1,700
	久万亜紀子	オートファジーによる細胞内変性タンパク質蓄積の制御メカニズム	1,300
	清野 真理	造血幹細胞の増殖・分化・移動を制御する新規遺伝子の同定	1,600
	尾嶋 孝一	ナトリウムを介した骨格筋特異的カルパインp94によるシグナル伝達について	1,700
	設楽 浩志	ミトコンドリアDNAの可視化による遺伝様式・機構の解明	1,900
	小野 弥子	骨格筋におけるカルパインシステムの役割と制御機構の解析	2,300
	横田 浩章	DNA / タンパク質間相互作用の1分子多次元解析	2,600
	藤井 裕子	マウス胚性幹細胞の未分化状態維持に関与する特異的細胞周期制御因子の解析	2,600
	中山 由紀	骨格筋の発生・再生過程における新規プロテアーゼRAMPの機能解析	1,800
	平林 哲也	アラキドン酸の細胞内動態を可視化するための新規プローブの開発	1,400
計		31件	212,900 * 31,920

研究種目	氏名	研究課題	直接経費
基盤研究A	米川 博通	ヒト型臓器を持つマウスの樹立とヒト疾患制御法の開発	15,000 * 4,500
	正井 久雄	動物細胞染色体DNA複製プログラムの解明	20,700 * 6,210
基盤研究B	原田 慶恵	分子イメージングによるリアルタイム分子間相互作用解析法の開発	5,600
	水島 昇	内分泌系によるオートファジー調節機構の解析	8,000
	反町 洋之	胃腸疾患におけるカルパインの関与と機能性食品による治療・予防法の検討	9,300
	村上 誠	新規薬物標的としてのPGE合成酵素群の生体内発現と機能に関する研究	7,900
	小原 道法	C型肝炎ウイルス遺伝子複製に関与する宿主因子の同定・機能の解明及びその制御	7,600
	平松 恭子	尿中シアセチルスペルミンの腫瘍マーカーとしての多様性および汎用性の研究	7,300
	桜庭 均	機能領域の立体構造改変による新規高機能リソソーム病治療薬の開発	4,800
	原 孝彦	精巢の抗菌性と精子産生能を制御するタンパク質の同定と機能解析	5,200
	東江 昭男	出芽酵母26Sプロテアソームの形成と機能に関する時空制御	7,600
基盤研究C	小野 富男	新規の細胞死抑制遺伝子alivinファミリーの機能の解析	900
	佐藤 憲子	高次染色体構造変化の可視化によるゲノムの機能と構築の解析 - ES細胞分化過程の検討	1,000
	高井 裕子	複製開始におけるMCMヘリカーゼ複合体の活性化制御機構	1,300
	森山 賢治	ヒトDNA複製前複合体の無細胞系での部位特異的な再構築	1,100
	吉田 雪子	糖鎖認識ユビキチンリガーゼファミリーの解析による新規糖鎖機能の解明	1,400
	芦野 洋美	海藻特異成分による血管新生の引き金の阻止と血管新生性疾患の予防	700
	鈴木 英紀	血小板膜ラフトの超微形態学的研究	1,500
	田中貴代子	生殖系幹細胞と癌細胞で発現している機能未知遺伝子の機能解析と癌治療への応用	1,700
	多屋 長治	トランスジェネシスによる高頻度組換え領域の同定	1,300
	吉沢 直子	複製フォーク保護因子とCdc7によるフォーク安定化とチェックポイント活性化の機構	1,900
	山岡 和子	グリオーマの分子病態マーカーの機能性プロテオミクスによる探索と診断法の開発	1,800
特別研究員 奨励費	平野 祐子	核プロテアソームの構造と機能についての解析	1,100
	佐伯 泰	ユビキチン化タンパク質の26Sプロテアソームへの効率的ターゲティングの機構と意義	1,100
	村上 未玲	ES細胞の生存を制御するmTORおよび関連因子の解析	900
	尾板 英子	Atg2の脂肪滴への局在と初期オートファゴソーム形成の関係について	1,100
	砂山 潤	細胞外因子による哺乳類オートファジーの制御機構の解析	1,200
	松田 憲之	ヒト疾患の原因遺伝子の解析を通じて、ユビキチンの新たな役割を理解する	1,200
計		28件	120,200 * 10,710
合計		59件	333,100 * 42,630

注)直接経費欄の*印の金額は、間接経費である。

臨床研セミナー



日 時：平成18年4月28日（金） 16：00～18：00
会 場：東京都臨床医学総合研究所 2階会議室
演 題：『花粉症と遺伝』
演 者：野口 恵美子 先生 筑波大学人間総合科学研究科遺伝医学
世話人：田中所長代行・米川副所長



日 時：平成18年5月10日（水） 16：00～17：30
会 場：東京都臨床医学総合研究所 2階会議室
演 題：カルパイン関連因子の小胞輸送制御への関与
演 者：牧 正敏 博士
名古屋大学 大学院生命農学研究科 応用分子生命科学専攻 教授
世話人：カルパインプロジェクトリーダー 反町 洋之



日 時：平成18年5月25日（木） 15：00～16：30
会 場：東京都臨床医学総合研究所 2階会議室
演 題：能動学習を用いた効率的なMHC結合ペプチド予測
演 者：馬見塚 拓 博士
京都大学 化学研究所 バイオインフォマティクスセンター 教授
世話人：カルパインプロジェクトリーダー 反町 洋之



日 時：平成18年 5月 25日（木） 16：30～18：00
会 場：東京都臨床医学総合研究所 2階会議室
演 題：RNAチオ化反応の構造的基盤
演 者：濡木 理 博士 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 教授
世話人：カルパインプロジェクトリーダー 反町 洋之

ホットニュース

受賞おめでとうございます。

米川博通副所長、日本実験動物学会 安東・田嶋賞を受賞

5月11日から神戸で開催された「第53回 日本実験動物学会総会」において米川博通副所長が安東・田嶋賞を受賞されました。安東・田嶋賞は、わが国の実験動物科学の発展に多大な貢献をされた故安東洪次博士並びに故田嶋嘉雄博士を顕彰して平成8年に設けられた賞で、学術面または技術面で特に優れ、かつ国際的にも評価される業績を挙げた会員に授与されるものです。現在までに7名が授与されています。受賞題目は「実験用マウス系統の遺伝的起源に関する研究と実験動物学への応用」です。ミトコンドリアDNA多型による実験用マウス系統の遺伝的起源の解明に寄与したことで、その応用としてマウス難聴Jackson shaker(*js*)遺伝子の同定に指導的役割を果たしたことが評価されました。おめでとうございます。

(疾患モデル開発センター 多屋長治)



授与されたメダル

お知らせ

図書館ニュース 2006.3~5

* 新規購入図書 *

助成団体要覧 2006 民間助成金ガイド
財団法人 助成財団センター 編集
東京 財団法人 助成財団センター, 2006

Methods in Enzymology Vol.406
Regulators and Effectors of Small
GTPases: Rho Family
(Ed.Balch, William.E. et al.)
Elsevier(Academic Press), 2006

Methods in Enzymology Vol.407
Regulators and Effectors of Small GTPases:
Ras Family
(William.E,Channing J.Der. et al.)
Elsevier(Academic Press), 2006

Methods in Enzymology Vol.408
DNA Repair,Part A
(Judith L Campbell,Paul Modrich)
Elsevier(Academic Press), 2006

Methods in Enzymology Vol.409
DNA Repair,Part B
(Judith L Campbell,Paul Modrich)
Elsevier(Academic Press), 2006

Current Topics in Microbiology and
Immunology Vol.302
The Myc/Max/Mad Transcription Factor
Network
(Ed.Compans, R.W. et al.)
Springer, 2006

Current Topics in Microbiology and
Immunology Vol.303
Chemokines and Viral Infection
(Ed.Lane,T.E.)
Springer, 2006

Current Topics in Microbiology and
Immunology Vol.305
Current Concepts in Autoimmunity and
Chronic Inflammation
(A.Radbruch ,P.E.Lipsky)
Springer, 2006

Advances in Immunology Vol.89
(Ed.Frederick,W.Alt.)
Elsevier(Academic Press), 2006

Advances in Immunology Vol.90
Cncer Immunotherapy
(James P. Allison ,Glenn Dranoff)
Elsevier(Academic Press), 2006

平成16年度版 国民医療年鑑 医療改革の視点
日本医師会 責任編集
東京 春秋社, 2005

医学研究者名簿 2005-2006
医学研究者名簿編集室 編集
東京 医学書院, 2005

平成17年度 厚生労働科学研究費の手引
(厚生労働科学研究費補助金)
厚生労働科学研究会 監修
東京 ぎょうせい, 2005

Annual Review of Pharmacology and
Toxicology Vol.46
(Ed.Arthur K.CHO.et al.)
Annual Reviews ,2006

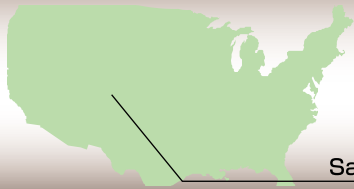
Advances in Neurology Vol.99
Tourette Syndrome
(Ed.Walkup , John T. et al.)
Lippincott Williams & Wilkins , 2006

Advances in Protein Chemistry Vol.72
Peptide Solvation and H-Bonds
(Ed.Richards , Frederic M. et al.)
Elsevier(Academic Press), 2006

Advances in Enzyme Regulation Vol.45
(Ed.George Weber, M.D. et al.)
Elsevier, 2006

Annual Review of Physiology Vol.68
(D.L.Garberset al.)
Annual Reviews, 2006

Annual Review of Immunology
Vol.24
(Ed.Paul, William E. et al.)
Annual Reviews, 2006



海外学会レポート

Salt Lake City, Utah, U.S.A

The Biophysical Society 's 50th Annual Meeting (Salt Lake City, Utah, U.S.A.; Feb. 18-22, 2006)

一分子プロジェクト 韓 龍雲

2006年2月18日から22日の間、アメリカユタ州ソルトレイクシティにあるSALT PALACE CONVENTION CENTERで開催された、第50回Biophysical Society Annual Meetingに一分子プロジェクトから原田先生、貴家さんと私の計3人で参加してきた。この会議は、アメリカ国内からだけでなくヨーロッパ各国、日本を含めたアジア各国から大勢参加する国際会議となっている。会議は、本大会前日のSubgroup Meetingから始まり、翌日から本大会が始まる。ポスター発表だけでも毎日700題ほどあり、19~21日にかけては1日平均30ものシンポジウムやプラットフォーム（口頭発表1人15分）がある。夕方からは、各Work shopが開かれ、朝の8時から夜の9時までみっちりプログラムが組まれており、充実した毎日を過ごせた。



写真1：会場のコンベンションセンター

内容も生物物理のほぼすべてを網羅しており、中でも我々も関係するSingle Molecule Biophysicsというカテゴリーは、充実していた。私の研究テーマであるDNAの組換えや修復、複製といった分野に関しても一分子操作で解析するグループが増えてきたのを感じた。私自身は19日にポスター発表を行った。内容は昨年臨床研で行われたポスター発表会での内容に近いものであったが、学会に参加する前に論文として投稿していた事もあり、聴きに来てくれた人がどのような反応を示すのかを楽しみにしていた。発表は奇数番号と偶数番号が1時間ずつ入れ替わりで発表する方式で、私は前半1時間の発表であった。最初の30分ほどはほとんど誰も来なくて、やはり一般的に関心の薄いテーマかなと思っていたら、突然人がやって来るようになり、結局そのまま後半の1時間もポスターの前で説明することになり、熱い討論を行うことができた。中には昨年の大会でもポスターを見に来た人がいて、「去年も発表していたのでは？」と言うのを聞くとアメリカにもマニアはいることがわかり感動を覚えた。また、20日の夕方には早稲田大学の木下一彦先生によるNational Lectureがあり、「Probing Nature's Nanoscale Machines with Microscale Probes」というタイトルで、これまで行ってこられた研究に関して講演をされた。いつも思う事ではあるが、口演を行う人は本当におしゃべりが上手だなと感心し、また感心するだけではダメだという事も再認識させられた。来年のこの会議は、ボルチモアで行われるが、さらにみんなに注目されるようなポスターを持って参加したいと思う。最後に会場となったソルトレイクシティについて紹介すると、この町はユタ州の最大都市で、ロッキー山脈の西部に位置する州の北部に位置していて、西部高原地域の経済・文化の中心地となっている。2月ということもあり、空港から一歩足を踏み出すとこれまで体験したことのない寒さに襲われた。

しかし町中にでると、地元人らしき人々は、Tシャツ1枚で歩いている人もいるのに驚かされる。今回市内からちょっと離れていることもあり、訪れることはできなかったが、市の西側にはグレートソルトレイク（大塩湖）が広がり、ここからソルトレイクの名が由来しているらしい。また、周辺には全米でも5本の指にはいる雪質の良いスキー場を多数有し、スキーリゾートの中心地としても賑わっている。また、ちょうどこの会期中はトリノオリンピックが開催されていたが、ソルトレイクシティは前回のオリンピックの会場だった都市で時期的には絶好のスキーシーズンだったが、ウィンタースポーツが苦手な私にとっては寒さと時差ぼけに悩まされるつらい1週間でもあった。

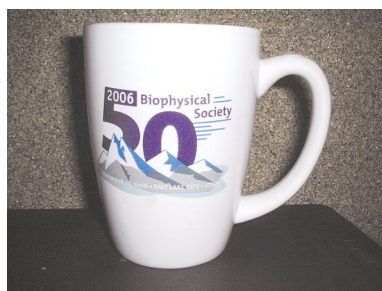


写真2：記念のマグカップ